



Year: 2016

Normale und abnorme kolposkopische Befunde

Betschart, Cornelia ; Ghisu, Gian-Piero ; Fink, Daniel

Abstract: Die Kolposkopie ist ein wichtiges Instrument in der Früherkennung des Zervixkarzinoms. Die Kombination von Zytologie und Kolposkopie bleibt unabhängig von der Möglichkeit der HPV-Typenbestimmung zurzeit die akkurateste Methode, hochgradige intrazervikale Läsionen der Portio zu detektieren. Dank der Kolposkopie kann die zytologische Diagnose bestätigt oder revidiert, die Grösse und Lokalisation des dysplastischen Befundes erfasst und die notwendige Therapie sowie Nachsorge eingeleitet werden. Die HPV-Bestimmung sagt wohl etwas über das onkogene Potenzial des HPV aus, nicht jedoch, ob eine Dysplasie vorliegt, die über Jahre in ein Karzinom übergehen kann. Kolposkopisch abnorme Befunde der Ektozervix werden mit einer Knipsbiopsie histologisch abgeklärt, intrazervikale Befunde mittels einer endozervikalen Kürettage und eines tiefen Zytobrushes. Colposcopy is an important tool in the early diagnostics of the cervical carcinoma. The combination of cytology and colposcopy remains the most accurate in identifying high-grade intracervical dysplasia and can't be substituted by HPV typing. Colposcopy clarifies the nature of the cytological diagnosis, determines the size, location and distribution of the dysplasia and guides therapy and follow-up. HPV typing determines the oncogenic potential of the HPV but can't distinguish whether it is a self-limiting disease or causing a high-grade dysplasia with transition into a carcinoma. Any pathologic colposcopy should be further evaluated with a biopsy or intracervical curettage, depending on whether it is situated on the ecto- or in the endocervix. La colposcopie est un outil de visualisation très important dans le dépistage systématique du cancer du col de l'utérus. La combinaison de la cytologie et la colposcopie entraîne l'identification des lésions intraépithéliales squameuses avec une grande précision et ne peut pas être substituée par la détection de l'ADN du papillomavirus humain (HPV) à haut risque oncogène. La colposcopie clarifie la nature de la cytologie, définit la grandeur, la localisation et la distribution de la néoplasie cervicale intra-épithéliale et détermine le traitement et le suivi médical. Le typage d'HPV détermine le potentiel oncologique mais ne permet pas de distinguer si l'infection est auto-limitante ou développe progressivement un cancer du col de l'utérus. Tous les examens colposcopiques pathologiques doivent être approfondis par une biopsie ou un curetage endocervical selon que la pathologie se trouve ecto- ou endocervicale.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002523>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-132782>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Betschart, Cornelia; Ghisu, Gian-Piero; Fink, Daniel (2016). Normale und abnorme kolposkopische Befunde. *Praxis*, 105(23):1363-1369.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002523>

Klinik für Gynäkologie, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 10, CH-8091
Zürich

Cornelia Betschart, Gian-Piero Ghisu, Daniel Fink

Normale und abnorme kolposkopische Befunde

Korrespondenzadresse

Dr. med. Cornelia Betschart, Oberärztin
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich
Schweiz
cornelia.betschart@usz.ch

Abkürzungen

AGC	Atypical Glandular Cells
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
HPV	Humanes Papilloma Virus
HSIL	High grade Squamous Intraepithelial Lesion
LSIL	Low grade Squamous Intraepithelial Lesion
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Keywords

Deutsch: Kolposkopie, zervikale intraepitheliale Neoplasie, Zervixkarzinom, humanes Papillomavirus (HPV)

Ü1: Einführung

Seit den 1980-er Jahren ist mit der Entdeckung des humanen Papillomavirus (HPV) eine virale Ätiologie für das Zervixkarzinom bekannt. Diese hat entscheidend die Diagnostik und mit der Impfung auch die Prävention des Zervixkarzinoms verändert (1). Trotz sinkender Inzidenz des Zervixkarzinoms und bis zum Zeitpunkt einer therapeutischen Impfung gilt es in der gynäkologischen Vorsorge mittels akkurater Diagnostik dysplastische Veränderungen frühzeitig zu erkennen.

Das Zervixkarzinom wird seit bald 100 Jahren mittels zytologischer, kolposkopischer und histologischer Untersuchungen mit hoher Sicherheit diagnostiziert. George Papanicolaou hat in seinen Forschungsarbeiten 1928 an der Cornell University in Vaginalproben von Krebs-Patientinnen atypische Zellen gefunden, welche nach seinen Kenntnissen aus dem Tumor stammen mussten. Seine Erkenntnisse in der Klassifizierung der Zelltypen bilden bis heute die Grundlage der zytologischen Vorsorgeuntersuchung des Zervixkarzinoms. Sein Name ist seit Jahrzehnten weltweit abgekürzt als „PAP-Abstrich“ mit dem zytologischen Zervixkarzinomscreening verbunden. Ebenfalls bestrebt, das Zervixkarzinom frühzeitiger als durch Palpation und von bloßem Auge zu erkennen, war der deutsche Arzt Hans Hinselmann. Seine Idee, mithilfe einer Vergrößerungsoptik das Karzinom in Frühstadien zu visualisieren, hat er 1925 in der Münchner Wochenzeitschrift publiziert. Dies war die Geburtsstunde der Kolposkopie, dank welcher normale von abnormen Befunden unterschieden werden können (2). Viel häufiger als das Karzinom sind die dysplastischen Veränderungen, deren Inzidenz im Gegensatz zu der des Zervixkarzinoms zunimmt. Die rechtzeitige Erkennung dieser Krebsvorstufen ist Gegenstand der kolposkopischen Vorsorge.

Ü2: Epidemiologie

Bekanntermassen führen bei weitem nicht alle anogenitalen Dysplasien zu einem Karzinom. Je geringer der Dysplasiegrad ist, umso wahrscheinlicher ist eine spontane Regression. So kommen bis zu 80% der jungen Frauen in Kontakt mit dem HPV-Virus. Davon infizieren sich 30-50% mit einem genitalen HPV-Typ, jedoch weniger als 10% von ihnen entwickeln eine zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) (3). In einer grossen amerikanischen PAP-Screening Kohorte fand sich in 4% der Population eine CIN 1 und in 5% eine CIN 2 oder CIN 3 (4). Die höhergradigen Läsionen (CIN II und CIN III) fanden sich typischerweise bei Frauen zwischen 25-35 Jahren, während das Karzinom später, mit einer Latenz von 8-13 Jahren, auftrat. Das Zervixkarzinom steht bei Frauen in der westlichen Welt an elfter Stelle

aller Tumorerkrankungen mit einer Inzidenz von 7-9 Frauen/100'000 (4, 5). Der Rückgang des Zervixkarzinoms in unseren Breitengraden ist primär auf die Screening-Programme und dürfte erst in Zukunft auf die HPV-Impfung zurückzuführen sein. Ungünstige Gewohnheiten wie Rauchen oder häufige Partnerwechsel fördern die Akquisition pathogener HPV-Typen, und deren Persistenz kann zur Ausbildung von Dysplasien führen.

In wenig entwickelten Ländern ist das Zervixkarzinom das zweithäufigste Karzinom, woran Frauen versterben. Die Inzidenz beträgt in diesen Ländern bis zu 50 Frauen/100'000 (5).

Durch die Forschungsgruppe von Professor zu Hausen wurden die sogenannten Hochrisiko-HPV Typen 16 und 18 entdeckt. Diese führen im Verlauf der Infektion zur Freisetzung bestimmter Onkoproteine (E6 und E7), welche wichtige zelluläre Regulationsproteine neutralisieren können. Die kürzeste Latenzzeit von der HPV-Infektion zum Karzinom wurde mit 7 Jahren beschrieben, lange Latenzzeiten mit bis zu 30 Jahren (6).

Ü2: Kolposkopie

Das Kolposkop ist das Instrument zur Visualisierung der anogenitalen dysplastischen Veränderungen. Hierzu wird mit einer 6 bis 12-fachen Vergrößerung die Portiooberfläche (Ektozervix) und der distale Anteil des Zervikalkanals (Endozervix) sowie die Vagina, Vulva und perianale Region soweit einsehbar beurteilt.

Die Kolposkopie findet nach Abnahme der Zytologie (PAP-Abstrich) statt, da die zur Kolposkopie aufgetupften Lösungen Veränderungen am Epithel hervorrufen können. Erst durch die Kolposkopie kann die Dysplasie lokalisiert und an der Stelle ihrer maximalen Erscheinung biopsiert werden.

Der erste Schritt umfasst die Nativkolposkopie: allfällige Veränderungen, wie z. B. Leukoplakien, fallen bereits in diesem Teil der Untersuchung auf. Auch die Beurteilung der Gefässe erfolgt anlässlich der Nativkolposkopie; die Verwendung eines Grünfilters kann in der Gefäßdiagnostik unterstützend wirken. Zur Visualisierung dysplastischer Befunde werden die Zervix und zur vollständigen Diagnostik auch die Vagina und Vulva, mit 3- bis 5%iger Essigsäure sorgfältig betupft, womit sich nach Schleimfällung dysplastische Läsionen als weisse, essigpositive Veränderung zeigen. Die zweite Massnahme ist das Betupfen mit Schiller-Jod oder Kaliumjodidlösung, welche dysplastische Areale jodnegativ erscheinen lassen. Die Jodprobe hat in der Kolposkopie des äusseren Genitales keinen Stellenwert.

Dank der Kolposkopie wird die Treffsicherheit der Diagnose erhöht. In einer Studie konnte die Rate von korrekt positiven Diagnosen einer CIN III, welche histologisch festgelegt wurde, in der Zytologie in 61%, in der Kolposkopie jedoch in 85% der Frauen bestätigt und nachgewiesen werden (7). Diese hohe Übereinstimmung der kolposkopischen mit der histologischen Diagnose bedarf eines geübten Auges. Trotzdem soll bei hochgradigem kolposkopischen Verdacht einer CIN III vor Konisation der Befund histologisch durch eine Knipsbiopsie bestätigt werden und die Konisation nicht nur aufgrund eines kolposkopischen und noch weniger aufgrund eines alleinigen zytologischen Befundes durchgeführt werden. Ein wichtiger Faktor für die Zuverlässigkeit der Kolposkopie ist die Einsehbarkeit der Transformationszone. Bei prämenopausalen Frauen ist diese in ca. 80% der Fälle einsehbar, bei postmenopausalen Frauen findet sich diese atrophiebedingt häufig endozervikal und ist nicht kolposkopisch einsehbar (Abbildung 1a/b). Zytologische und kolposkopische Befunde sind in ca. 10% der Fälle diskrepant, wobei die Kolposkopie den Schweregrad tendenziell überschätzt (in 8% der Fälle) und in 1.5% unterschätzt (8). Diese Daten wurden von 37 allgemein praktizierenden Gynäkologen in einer grossen Screening Kohorte in Kanada mit über 80'000 Frauen, welche verschiedener Gesellschaftsschichten angehörten, erhoben und dürfte auch für unsere Screeningpopulation repräsentativ sein. Immunhistochemisch kann die Diagnose einer Dysplasie etwa durch den Nachweis der Überexpression von p16 weiter präzisiert werden. Diese steht für eine neoplastische, vom *HPV high-risk* Typ vermittelte Transformation.

Ü1: Kolposkopische Befunde

Mit dem Kolposkop erhobene Befunde sollen dokumentiert werden, was sich sowohl mittels kolposkopischer Fotografie machen lässt als auch mit einer Skizze. Blau ist die Farbe für die essigpositiven, rot jene für die jodnegativen Befunde. Zusätzlich können die verschiedenen Zonen mit einem Kürzel versehen werden, so z.B. mit TZ für Transformationszone, E für Ektopie, M für Mosaik, GM für grobes Mosaik etc. Es soll auch die Grösse der Läsion mittels Angabe der Anzahl der betroffenen Quadranten oder die Angabe von betroffenen Prozentsen der Zervix angegeben werden (9). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die normalen und abnormen kolposkopischen Befunde und deren graphischen Skizzierung.

In der kolposkopischen Nomenklatur soll auch angegeben werden, ob es sich um eine adäquate oder inadäquate Kolposkopie handelt. Handelt es sich um eine *nicht adäquate Kolposkopie*, so sollte der Grund werden (9): dies kann eine Blutung, Infektion oder prolabierende Vaginalwände sein. Falls es sich um prolabierende Vaginalwände handelt, dann kann die Einsehbarkeit der Portio verbessert werden, indem ein Kondom über das Spekulum geführt und an der Spekulumöffnung eingeschnitten wird (Abbildung 2) oder aber auch mittels Portiodarstellung durch Breiskyspekula.

Die Transformationszone wird in Typen von 1-3 eingeteilt. Beim Typ 1 ist die Transformationszone auf der Ektozervix gelegen, beim Typ 2 partiell auf der Ektozervix und beim Typ 3 in der Endozervix. Der TZ Typ 3 ist kolposkopisch nicht zu beurteilen. Zervixspreizer oder mit Wattestäbchen aufgetragene Essigsäure können gegebenenfalls in der endozervikalen Diagnostik hilfreich sein.

Was ist der Sinn der Kolposkopie? Es gibt verschiedene Gründe: wie schon oben angeführt, wird die Sensitivität der alleinigen Zytologie mit der Kolposkopie deutlich gesteigert (7). Auch der Entscheid, wo genau die Biopsie bei einem auffälligen zytologischen Resultat zu erfolgen hat, wird durch die Kolposkopie erleichtert. Operationen, welche nur auf einer Zytologie basieren würden, können mit der Kolposkopie verhindert werden. Bei sehr jungen Patientinnen mit kolposkopisch gut zu überwachenden, ektozervikal gelegenen, höhergradigen Läsionen kann – nach entsprechender ausführlicher Aufklärung und bei gegebener Compliance – gegebenenfalls exspektativ vorgegangen werden. Das Management muss in diesen Fällen individuell festgelegt werden; dank der höheren Regressionsrate in dieser Altersgruppe und der Möglichkeit des kolposkopischen Follow-ups (mit der Konsequenz, noch rechtzeitig intervenieren zu können) können unter diesen Umständen Konisationen vermieden werden (10).

Ü2: Normale Befunde

Die Portio konstituiert sich aus Plattenepithel und glandulärem Epithel. Die Transformationszone ist die Zone, wo Plattenepithel der Ektozervix auf glanduläres Epithel der Endozervix stösst. Durch hormonelle Einflüsse können Reservezellen im Zylinderepithel angeregt werden, sich im Verlauf in metaplastisches Epithel zu transformieren. Diese noch unreifen, metaplastischen Zellen verfärben sich fein essigpositiv und nehmen fleckförmig Jod auf, was ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber der intraepithelialen Neoplasie ist, welche kein Jod aufnimmt. Im Verlauf des Umbauprozesses wird die unreife

Metaplasie zur reifen Metaplasie, welche essigpositiv bleibt, jedoch noch deutlicher Jod aufnimmt. Ebenfalls narbige Veränderungen, z.B. nach einer Konisation, zeigen sich als weisse Zonen, die aber als neuentstandenes Plattenepithel auch Jod aufnehmen (Abbildung 1c/d).

Verbleiben einzelne Zylinderepithelzellen aktiv in der Schleimproduktion, obwohl sie von der zunehmenden Metaplasie überdeckt werden, so kommt es aufgrund des fehlenden Schleimabflusses zur Ausbildung von Ovula nabothi. Sie schimmern als runde, kugelige, hell-gelbe Gebilde durch die Metaplasie.

Bei *Fordyce Spots* handelt es sich um ektope, seborrhische Drüsen, die sich auch ohne Essigapplikation weiss-gelb präsentieren und einen typischen Pflasterstein-Charakter haben.

Die Papillomatosis vestibularis ist der vielleicht schwierigste gutartige Befund und führt häufig zu einer Zuweisung für eine Lasertherapie, da sie als Kondylome missinterpretiert werden und auf Aldara-Therapie nicht ansprechen. Dabei handelt es sich um faden- oder kugelartige Veränderungen des Plattenepithels an der Vulva, auf der Zervix oder der Vagina, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Condylomen aufweisen, aber im Unterschied zu Letzteren bis auf die Basis separierbar sind.

Die Atrophie ist ein typischer Befund der Postmenopause. Das Epithel erscheint zart durchschimmernd mit sichtbaren Gefässen und Mikrotraumata der oberflächlichen, subkutanen Gefässe, welche postmenopausale Blutungen verursachen können (Abbildung 1a/b).

Ebenfalls als Normalbefund gilt die Dezidualisierung von Zylinderepithelzellen im Rahmen einer Schwangerschaft: die Abgrenzung dieser träubchenförmigen Ausweitung des Zylinderepithels von einem Adenokarzinom in situ (AIS) stellt gelegentlich eine Schwierigkeit dar. Die Dezidualisierung kann fein essig-positiv sein und ist in der Transformationszone lokalisiert.

In der Beschreibung der normalen und abnormen Befunde ist wichtig zu unterscheiden, ob sich die Läsion inner- oder ausserhalb der Transformationszone befindet.

Ü2: Abnorme Befunde

In der Transformationszone, wo Plattenepithel und Zylinderepithel aufeinandertreffen, bilden sich die meisten pathologischen Befunde. Diese gilt es zu klassifizieren. Pathologische Befunde sind essigweisses Epithel, (Para-)Keratose, Punktierung, Mosaik (Felderung),

scharfe Grenzen zwischen essigweissen und nicht-essigweisen Arealen, prominente Drüsenausführungsgänge, Gefässatypien wie Kalibersprünge oder abrupte Richtungsänderungen sowie, in neuerer Zeit, das inner border, *ridge* und *rag sign*, welche im Folgenden erklärt werden. Nicht HPV-assoziierte Läsionen sind Ulzera, Erosionen und Ektopien (Tabelle 1).

Die HPV-assoziierten Läsionen werden unterteilt in Grad 1- (niedriggradige) und Grad 2- (hochgradige) Läsionen. Niedriggradige Läsionen färben sich zart essigweiss an und zeigen sich als zartes Mosaik oder zarte Punktierung. Hochgradige Läsionen sind intensiv essigweiss und finden sich im Aspekt als grobes Mosaik oder grobe Punktierung mit scharfen Grenzen. Die Essigsäurewirkung tritt bei den hochgradigen Befunden rasch ein. Es ist zu erwähnen, dass diese Unterscheidung untersuchungsabhängigen Spielraum offen lässt und das Auge sich erst mit der Erfahrung und in kontinuierlicher Selbstkontrolle mit den Resultaten der Histologie schult.

Ü3: Keratose

Die Keratose wird auch als Leukoplakie bezeichnet und findet sich schon vor der Essigapplikation als feine, weisse Zone. Sie liegt häufig ausserhalb der Transformationszone und ist nur in 40% HPV assoziiert (11). Die Arbeitsgruppe von Hammes et al zeigte, dass der kolposkopische Voraussagewert, ob eine Keratose eine höhergradige Dysplasie oder invasive Neoplasie enthält, bei 25% liegt. Darauf basiert die Empfehlung, dass bei feinen Keratosen grosszügiger und bei dichten Keratosen immer eine Biopsie entnommen werden sollte, um darunterliegende höhergradig-dysplastische Prozesse nicht zu verpassen (12) (Abbildung 3a).

Ü3: Punktierung und Mosaik

Durch die dysplastische Zellzunahme über der Basalmembran werden die Reteleisten schmaler und elongierter und der venöse Mikrorückfluss erfolgt verzögert. Diese Vaskularisierung kommt als Punktierung zur Darstellung. Stehen die zarten Pünktchen dicht nebeneinander, spricht man von einer zarten Punktierung, kommt es zu einem stärkeren Hervortreten der Punkte und wird die Distanz zwischen den Punkten grösser, so spricht man von einer groben Punktierung (Abbildung 3b). Ähnliches lässt sich zum Mosaik sagen, wo das Hauptaugenmerk auf der Hautbildvergrößerung liegt. Beim zarten Mosaik handelt es sich um eine Felderung im Hautniveau. Hat das veränderte Epithel hohe Stromapapillen, so

erscheint uns das Mosaik grob und etwas erhaben. Mosaik und Punktierung sind essigpositiv mit jodnegativer Aussparung in der Jodprobe. Liegt das Mosaik oder die Punktierung innerhalb der Transformationszone, ist ihre Dignität ungünstiger zu beurteilen, als wenn die Läsion ausserhalb der Transformationszone liegt (11, 13).

Ü3: Ridge sign, inner border sign und rag sign

Diese Zeichen sind innerhalb der letzten 10 Jahre erstmals beschrieben worden und sind mit höhergradigen Dysplasien assoziiert (13, 14).

Ridge heisst übersetzt Bergrücken. Es handelt sich dabei um eine essigweisse, dichte Erhebung innerhalb der TZ. Das *inner border sign* ist eine scharfe, essigweisse, zweite Grenze innerhalb einer essigpositiven Transformationszone. Durch eine Fehlverhornung im Rahmen einer Dysplasie löst sich das dysplastische Epithel vom darunter liegenden Stroma mit Leichtigkeit. Kolposkopisch werden partiell abgelöste Fetzen einer mittel- bis hochgradigen Dysplasie als *rag sign* bezeichnet (Tabelle 1).

Ü3: Gefässatypien

Ein beginnender neoplastischer Prozess führt zu venöser Okklusion feiner Gefässe und verursacht eine Dilatation der kaliberstärkeren Gefässe. Im neoplastischen Prozess werden die Gefässe an die Oberfläche gepresst und das Vorhandensein von vascular endothelial growth factor (VEGF) führt zur neoplastischen Vermehrung von Gefässen (15).

Gefässatypien lassen sich in der normalen Kolposkopie mit Kaliberschwankungen und abrupten Gefässabbrüchen finden. Je nachdem kann es auch auf Kontakt zu einer Blutung kommen. Im Grünfilter treten das Epithel oder die Metaplasie in den Hintergrund, und die Gefässe lassen sich besonders gut verfolgen. Atypische Gefässe suggerieren das Vorliegen einer Invasion und bedürfen obligat einer histologischen Abklärung.

Ü3: Erosion und Ulkus

Bei diesen abnormen Befunden handelt es sich um Epitheldefekte. Ist der Epitheldefekt oberflächlich, dann spricht man von einer Erosion. Geht der Epitheldefekt tiefer, dh. bis ins Stroma, spricht man von einem Ulkus. Häufig sind diese Befunde auf Infekte, autoimmune Erkrankungen oder kontakt-bedingte Läsionen zurückzuführen. Eine Entzündung durch eine allfällige Infektion oder Autoimmunerkrankung sollte immer entsprechend behandelt werden. Bei Nichtansprechen ist nach 6 Wochen eine Biopsie - vorzugsweise am Ulkusrand - zu entnehmen.

U1: Zytologie und Histologie

Seit 1988 werden anogenitale Dysplasien in der Bethesda Nomenklatur klassifiziert (16). Damit konnte die verwirrende Vielzahl von Nomenklatorsystemen vereinheitlicht werden (Tabelle 2).

Die in der Zytologie geltende Nomenklatur von 2014 unterscheidet zwei Hauptdiagnosen: die LSIL (*Low grade Squamous Intraepithelial Lesion*) und die HSIL (*High grade Squamous Intraepithelial Lesion*), eine intermediäre Kategorie (analog CIN II) wird nicht mehr vorgesehen (16). Atypische Zellen werden entweder als ASC-US (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) oder als ASC-H (*Atypical Squamous Cells with high-grade atypia*) bezeichnet. ASC-H Zytologien beinhalten LSIL Zellen mit einigen höhergradigen Veränderungen. In retrospektiven Untersuchungen wurde bei Frauen mit einem ASC-H-Anteil kolposkopisch und bioptisch deutlich häufiger eine höhergradige Läsion diagnostiziert, nämlich in 30%. Frauen mit alleiniger LSIL wiesen dagegen „nur“ in bis zu 15% eine höhergradige Läsion auf (17-19).

Atypische glanduläre Zellen (AGC) finden sich in glandulären Präkanzerosen, welche aus dem drüsigen Epithel der Endozervix oder dem Endometrium stammen (4). Im Vergleich zu den plattenepithelialen Läsionen sind sie etwas weniger häufig HPV-assoziiert (19) und treten insgesamt bedeutend seltener auf. Suggestiert die Zytologie das Vorliegen einer HPV-Infektion, liegt häufiger ein Adenokarzinoma in situ (AIS) der Zervix zugrunde. Diese Fälle bedürfen zur Abklärung einer endozervikalen Kürettage und/oder eines tief endozervikal entnommenen Zytobrush-Abstriches. Falls die atypisch glandulären Zellen in der HPV-Typisierung negativ sind, dann handelt es sich gerade bei älteren Frauen nicht selten um Zellen eines aus dem Uteruskavum abgesiedelten Endometriumkarzinoms.

Die alleinige zytologische Krebsvorsorge (PAP-Abstrich) hat, wie schon erwähnt, ihre Unzulänglichkeiten mit bis zu 13% falsch negativen Befunden (20). In einer Metaanalyse von 94 Studien zeigte sich in Abhängigkeit der Entnahmetechnik eine Sensitivität von 30-87% und eine Spezifität von 86-100% (20). Jede auffällige Zytologie bedarf deshalb einer kolposkopischen Untersuchung mit ggf. einer Biopsieentnahme. Es ist für den Kliniker aber auch beruhigend zu wissen, dass höhergradige Dysplasien in der Zytologie mit grösserer Zuverlässigkeit entdeckt werden als niedriggradige. Falsch-negative Resultate bei einer CIN II oder CIN III treten in rund 13%, respektive 1% der Patientinnen auf (7).

Ebenfalls in der *histologischen Einteilung* der WHO (2) nach LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) wird die Nomenklatur LSIL und HSIL verwendet. Diese gilt für Zervix, Vagina, Vulva, Anus und Penis. Dieses System bietet einige Vorteile, denn es passt sich an biologische Konzepte an, ist reproduzierbar, und es lassen sich evidenz-basierte therapeutische Empfehlungen daraus ableiten. In der Nomenklatur von glandulären Krebsvorstufen hat man sich auf den amerikanischen Begriff „Adenocarcinoma in situ“ (AIS) geeinigt.

Die Therapie einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) hängt vom Alter der Patientin (je älter, desto höher ist die Inzidenz von Zervixkarzinomen) und vom Läsionsgrad ab. Je höher dieser ist, desto unwahrscheinlicher ist eine spontane Regression und desto grösser die Persistenz und die Progressionsrate. Eine histologisch gesicherte CIN II oder CIN III bei der über 40-jährigen Frau sollte aus diesen Gründen konisiert und nicht verlaufsbeobachtet werden.

Ü1: Zusammenfassung dt.

Die Kolposkopie ist ein wichtiges Instrument in der Früherkennung des Zervixkarzinomes. Die Kombination von Zytologie und Kolposkopie bleibt unabhängig der Möglichkeit der HPV-Typenbestimmung zur Zeit die akkurateste Methode, hochgradige intrazervikale Läsionen der Portio zu detektieren. Dank der Kolposkopie können die zytologische Diagnose bestätigt oder revidiert, die Grösse und Lokalisation des dysplastischen Befundes erfasst und die notwendige Therapie eingeleitet werden. Auch in der Nachsorge nach behandelter Dysplasierkrankung ist die Kolposkopie unabdingbar. Die HPV-Bestimmung sagt wohl etwas über das onkogene Potential des Papillomavirus aus, nicht jedoch ob eine Dysplasie vorliegt, welche über Jahre in ein Karzinom übergehen kann. Kolposkopisch abnorme Befunde der Ektozervix werden mit einer Knipsbiopsie histologisch abgeklärt, intrazervikale Befunde lege artis mittels endozervikaler Kürettage.

Key messages

- Die Kolposkopie erhöht den positiven prädiktiven Wert der alleinigen zytologischen Dysplasiediagnostik in der Früherkennung des Zervixkarzinoms
- Kolposkopisch abnorme Befunde umfassen das essigpositive Mosaik, die grobe Punktierung, atypische Gefässe, *ridge sign*, *inner border sign* und die Keratose
- Abnorme Befunde sollen kolposkopisch genau beschrieben und mittels Knipsbiopsie histologisch weiter abgeklärt werden
- Die Art und Ausdehnung der Konisation und auch deren Nachsorge stützt sich auf kolposkopische und histologische Befunde

Tabelle 1: Nomenklatur der normalen und abnormen Befunde. TZ Transformationszone, M Metaplasie, GP grobe Punktierung, GM grobes Mosaik



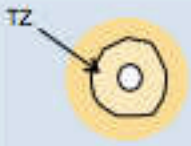





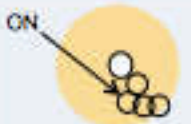

Normale Befunde		Abnorme Befunde	
Zylinderepithel (Z)		Punktierung (minor/ major)	
Plattenepithel (P)		Mosaik (minor/major)	
Transformationszone (TZ)		Atypische Gefäße (major)	
Metaplasie (M)		Ridge sign (major)	
Atrophie (A)		Rag sign (major)	
Dezidualisierung (DZ)		Inner border sign (major)	
Papillomatosis vestibularis (PV)		Keratose (nicht spezifisch, ausserhalb TZ)	
Ovula Nabothi (ON)		Erosion, Ulkus (nicht spezifisch)	

Tabelle 2: Zytologische und histologische Terminologie der plattenepithelialen Präkanzerosen der Zervix.

Bethesda	Zytologie	LSIL	HSIL	
Klassifikation				
2014	Histologie	CIN 1	CIN 2	CIN 3

Abbildung 1. a) atrophe Portio mit Transformationszone vom Typ 2, grösstenteils intrazervikal gelegen. b) die atrophe Portio ist ubiquitär jodschwach. Aufgrund der fehlenden Glykogenisierung wird nur wenig Jod vom Epithel aufgenommen. c) zirkumferentiell feine essigweisse Zone nach Konisation. Diese Läsion entspricht der Narbe, welche Jod aufnimmt (d). HPV assoziierte Läsionen nehmen kein Jod auf. Auch handelt es sich nicht um eine Metaplasie, da diese fleckförmig Jod aufnehmen würde.

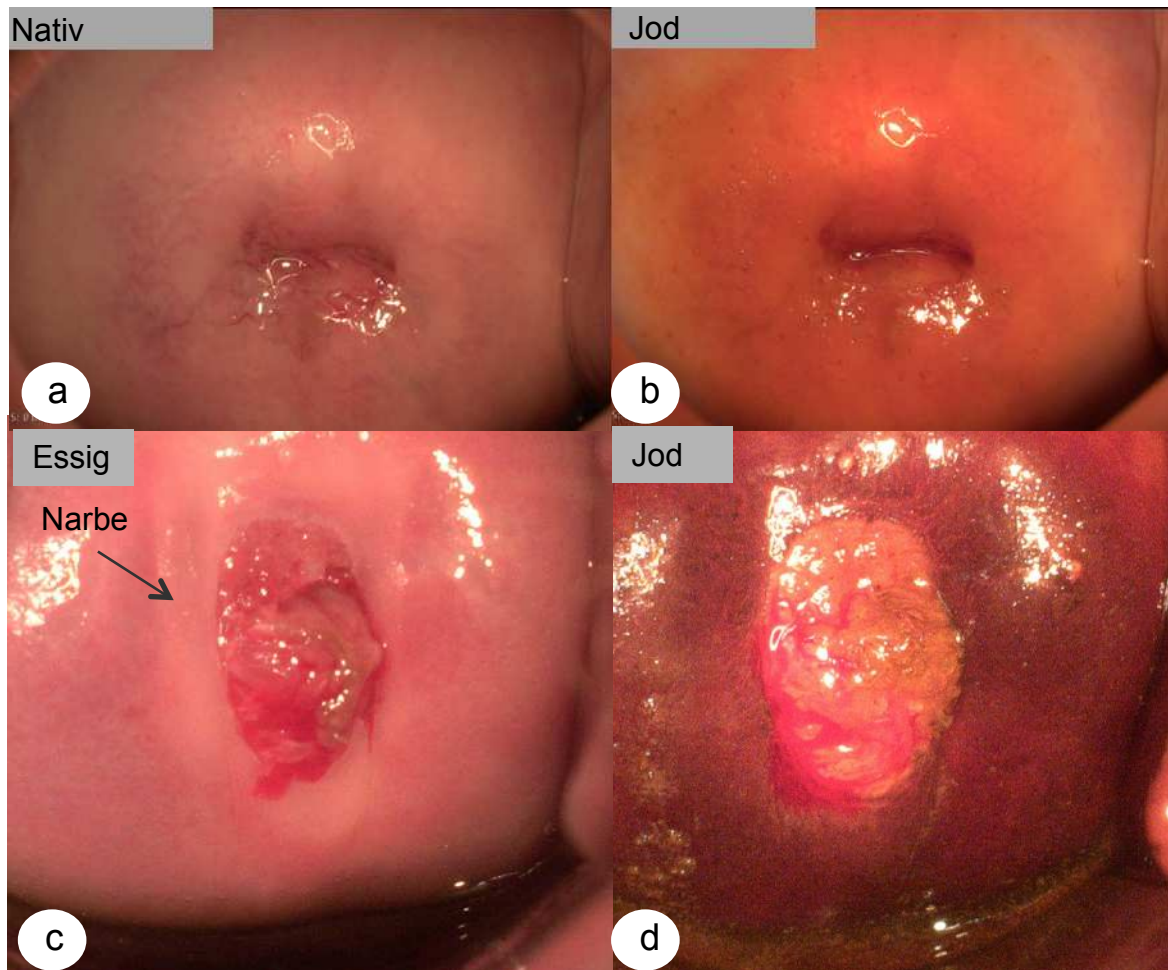
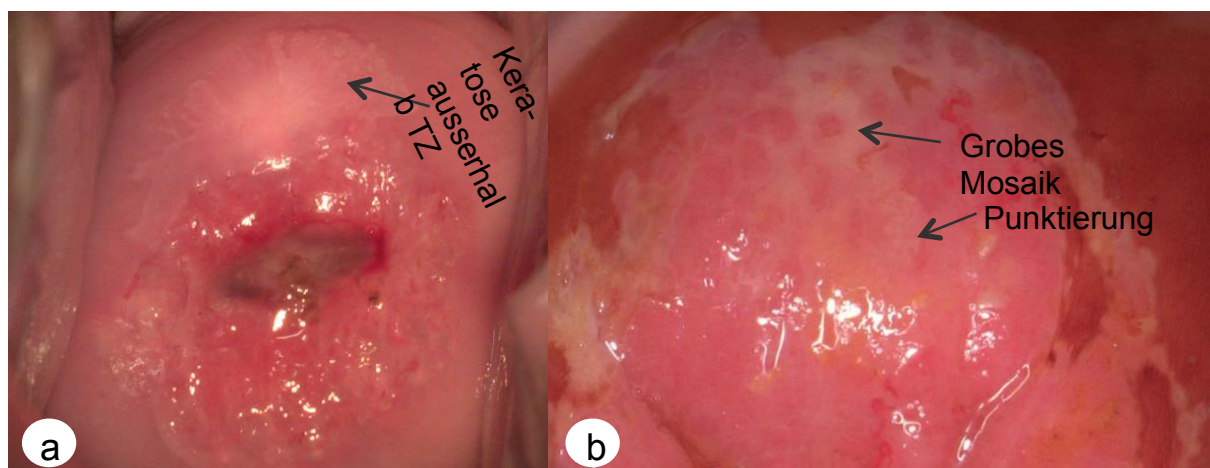


Abbildung 2. Prolabierende Vaginalwände können mit Hilfe eines über das Spekulum gestülpten Kondoms etwas zurückgehalten werden, was die Beurteilung der Portio verbessern kann.



Abbildung 3. a) feine essigpositive Keratose, ausserhalb der TZ gelegen. Die Biopsie zeigte eine Leukoplakie ohne CIN. b) abnorme Befunde innerhalb der TZ bei 12 und 1 Uhr. Histologisch fand sich eine CIN III.



Key messages

- Die Kolposkopie erhöht den positiven prädiktiven Wert der alleinigen zytologischen Dysplasiediagnostik in der Früherkennung des Zervixkarzinoms
- Kolposkopisch abnorme Befunde umfassen das essigpositive Mosaik, die grobe Punktierung, atypische Gefässe, *ridge sign*, *inner border sign* und die Keratose
- Abnorme Befunde sollen kolposkopisch genau beschrieben und mittels Knipsbiopsie histologisch weiter abgeklärt werden
- Die Art und Ausdehnung der Konisation und auch deren Nachsorge stützt sich auf kolposkopische und histologische Befunde

Ü1: Résumé, fr.

La colposcopie est un outil de visualisation très important dans le dépistage systématique du cancer du col de l'utérus. La combinaison de la cytologie et la colposcopie entraîne l'identification des lésions intraépithéliales squameuses avec une grande précision et ne peut pas être substituée par la détection de l'ADN du papillomavirus humain à haut risque oncogène. La colposcopie clarifie la nature de la cytologie, définit la grandeur, la localisation et la distribution de la néoplasie cervicale intra-épithéliale et détermine le traitement et le suivi médical. Le typage d'HPV détermine le potentiel oncologique mais ne permet pas de distinguer si l'infection est auto-limitante ou développe progressivement un cancer du col de l'utérus. Tous les examens colposcopiques pathologiques doivent être approfondis par une biopsie ou un curetage endocervical selon que la pathologie se trouve ecto- ou endocervicale.

Mots clés

Colposcopie, néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN), cancer du col de l'utérus, papillomavirus humain (HPV)

Ü1: Zusammenfassung engl.

Colposcopy is an important tool in the early diagnostics of the cervical carcinoma. The combination of cytology and colposcopy remains the most accurate in identifying high-grade intracervical dysplasia and can't be substituted by HPV typing. Colposcopy clarifies the nature of the cytological diagnosis, determines the size, location and distribution of the

dysplasia and guides therapy and follow-up. HPV typing determines the oncogenic potential of the HPV but can't distinguish whether it is a self-limiting disease or causing a high-grade dysplasia with transition into a carcinoma. Any pathologic colposcopy should be further evaluated with a biopsy or intracervical curettage, depending on whether it is situated on the ecto- or in the endocervix.

Keywords English

colposcopy, cervical intraepithelial lesion (CIN), cervical cancer, human papilloma virus (HPV)

Lernfragen – Genitale Dysplasien

Die Kolposkopie hat zum Ziel:

- a) Grösse und Lokalisation dysplastischer Befunde zu erheben
- b) das Staging des Zervixkarzinomes festzulegen
- c) den Typ der Transformationszone zu erfassen
- d) den HPV-Typ zu bestimmen

(Mehrfachauswahl, mehrere Antworten richtig)
Richtige Antwort a) und c)

Abnorme kolposkopische Befunde sind:

- a) Metaplasie
- b) Papillomatosis vestibularis
- c) grobe Punktierung
- d) alle jodpositiven Befunde
- e) alle essignegativen Befunde

(Einfachauswahl, eine richtige Antwort)
Richtige Antwort c)

Ein kolposkopisch grobes Mosaik:

- a) muss mittels HPV-Typisierung weiter abgeklärt werden
- b) soll histologisch abgeklärt werden
- c) bedarf obligat einer Konisation
- d) kann in ausgewählten Fällen konservativ beobachtet werden

(Mehrfachauswahl, mehrere Antworten richtig)

Richtige Antwort b) und d)

Bibliografie

1. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J.* 1984;3(5):1151-7.
2. Hinselmann H. Verbesserung der Inspektionsmöglichkeit von Vulva, Vagina und Portio. *Münch Med Wochenschrift.* 1925;77:1733.
3. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama.* 2007;297(8):813-9.
4. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2004;191(1):105-13.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
6. Liebrich C, Brummer O, Von Wasielewski R, Wegener G, Meijer C, Iftner T, et al. Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare but distinct entity that can affect virgins and young adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(1):45-8.
7. Hilgarth M, Menton M. The colposcopic screening. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 1996;65(1):65-9.
8. Benedet JL, Matisic JP, Bertrand MA. An analysis of 84244 patients from the British Columbia cytology-colposcopy program. *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):127-34.
9. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics and gynecology.* 2012;120(1):166-72.
10. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2078-88.
11. Hammes LS, Naud P, Passos EP, Matos J, Brouwers K, Rivoire W, et al. Value of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Terminology in predicting cervical disease. *Journal of lower genital tract disease.* 2007;11(3):158-65.
12. Girardi F. [The role of colposcopy for cervix cancer prevention]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 1993;33(2):122-4.
13. Scheungraber C, Koenig U, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M, Schneider A. The colposcopic feature ridge sign is associated with the presence of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and human papillomavirus 16 in young women. *Journal of lower genital tract disease.* 2009;13(1):13-6.
14. Scheungraber C, Glutig K, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M, Schneider A. Inner border--a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). *Journal of lower genital tract disease.* 2009;13(1):1-4.
15. Obermair A, Banicher-Todesca D, Bilgi S, Kaider A, Kohlberger P, Mullauer-Ertl S, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(16):1212-7.

16. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(1):76-115.
17. Nasser SM, Cibas ES, Crum CP, Faquin WC. The significance of the Papanicolaou smear diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer*. 2003;99(5):272-6.
18. Alsharif M, Kjeldahl K, Curran C, Miller S, Gulbahce HE, Pambuccian SE. Clinical significance of the diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer*. 2009;117(2):92-100.
19. Petry KU, Bohmer G, Iftner T, Davies P, Brummer O, Kuhnle H. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(1):28-34.
20. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):810-9.